

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-148220

(43)Date of publication of application : 25.06.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/41

A61K 31/15

A61K 31/44

A61K 31/495

A61K 31/50

// C07C281/16

C07C337/06

C07D213/81

C07D237/34

C07D249/14

(21)Application number : 01-286633

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 02.11.1989

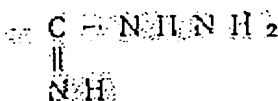
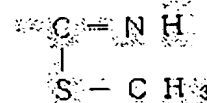
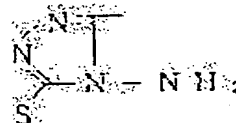
(72)Inventor : KUROZUMI MASAO
KOMATSU MAKOTO
KAJIWARA HIROYOSHI

(54) GLYCATED PROTEIN DECOMPOSING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a glycated protein decomposing agent useful as a remedy for diabetic complication and hyperlipemia, comprising a specific hydrazine derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: A glycated protein decomposing agent comprising a compound shown by formula I (R is group shown by formula II, phenylsulfonyl which may contain carboxy or hydrazinosulfonyl-substituted phenoxy as substituent group on phenyl ring, pyridylcarbonyl, group shown by formula III, group shown by formula IV or phthalazinyl which may contain hydrazino as substituent group on phthalazinyl ring) or a salt thereof such as 1-hydrazinophthalazine as an active ingredient. A dose of the compound is preferably 0.6-50mg per kg weight daily.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-148220

⑨ Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 平成3年(1991)6月25日
A 61 K 31/41	ADN	7475-4C	
31/15		7252-4C	
31/44	ADP	7252-4C	
31/495	ABL	7252-4C	
31/50		7252-4C	
// C 07 C 281/16		7043-4H	
337/06		7419-4H	
C 07 D 213/81		7019-4C	
237/34		6529-4C	
249/14		8412-4C	

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 糖化蛋白分解剤

⑯ 特 願 平1-286633

⑰ 出 願 平1(1989)11月2日

⑱ 発 明 者	黒 住 正 雄	徳島県徳島市丈六町長尾丈六団地66-15
⑱ 発 明 者	小 松 真	徳島県板野郡松茂町笹木野字八山開拓91-5
⑱ 発 明 者	梶 原 大 義	滋賀県大津市穴太3丁目13番16
⑲ 出 願 人	大塚製薬株式会社	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑳ 代 理 人	弁理士 三枝 英二	外2名

明 細 書

発明の詳細な説明

発明の名称 糖化蛋白分解剤

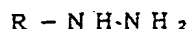
産業上の利用分野

特許請求の範囲

本発明は、糖化蛋白分解剤に関する。

① 一般式

発明の開示



本発明の糖化蛋白分解剤は、一般式



〔式中、Rは基 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{S} \end{array} \text{N}-\text{NH}_2$ 、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基もしくはヒドラジノスルホニル置換フェノキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基、ピリジルカルボニル基、基 $\begin{array}{c} \text{C}=\text{NH} \\ | \\ \text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$ 、基 $\begin{array}{c} \text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2 \\ || \\ \text{NH} \end{array}$ 、又はフタラジル環上に置換基としてヒドラジノ基を有することのあるフタラジル基を示す。〕

で表わされるヒドラジン誘導体及びその塩からなる群から選ばれた少なくとも一種を有効成分として含有する糖化蛋白分解剤。

〔式中、Rは基 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{S} \end{array} \text{N}-\text{NH}_2$ 、フェニル環上に置換基としてカルボキシ基もしくはヒドラジノスルホニル置換フェノキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基、ピリジルカルボニル基、基 $\begin{array}{c} \text{C}=\text{NH} \\ | \\ \text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$ 、基 $\begin{array}{c} \text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2 \\ || \\ \text{NH} \end{array}$ 、又はフタラジル環上に置換基としてヒドラジノ基を有することのあるフタラジル基を示す。〕

で表わされるヒドラジン誘導体及びその塩からなる群から選ばれた少なくとも一種を有効成分とし

て含有するものである。

上記一般式(I)で示されるヒドラジン誘導体は、既に公知の化合物であり、その一部は例えば降圧剤として有用であることも知られている。

ところで、最近、糖尿病合併症の発症の原因として、生体蛋白、特に代謝の遅いコラーゲン等の蛋白が糖化されて生成する糖化蛋白(Glycated protein)、アマドリ化合物の蓄積が問題視されており、この糖化蛋白を分解することにより糖尿病合併症(例えば白内障、腎症、神経症、網膜症等)に対する治療薬の可能性が示唆されている

[文献; M. Brown Lee, H. Vlassara, A. Kooney, P. Ulrich, A. Cerami, Science, 232, 1629 (1986)]。

また血清低比重リポ蛋白(low density lipoprotein)が同様に糖化されることにより糖化低比重リポ蛋白(Glycated low density lipoprotein, Glycated LDL)となる。この化合物は、

ヒドラジノスルホニル置換フェノキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基としては、例えばフェニルスルホニル、3-カルボキシフェニルスルホニル、2-カルボキシフェニルスルホニル、4-カルボキシフェニルスルホニル、4-(4-ヒドラジノスルホニルフェノキシ)フェニルスルホニル、3-(2-ヒドラジノスルホニルフェノキシ)フェニルスルホニル、2-(3-ヒドラジノスルホニルフェノキシ)フェニルスルホニル基等のフェニル環上に置換基としてカルボキシ基又はヒドラジノスルホニル置換フェノキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基を挙げることができる。

フタラジル環上に置換基としてヒドラジノ基を有することのあるフタラジル基としては、例えば1-フタラジル、4-ヒドラジノ-1-フタラジル、1-ヒドラジノ-4-フタラジル基等のフタラジル環上に置換基としてヒドラジノ基を有する

代謝が極めてされ難いため、血中に滞留し、高脂血症の原因の一つと考えられており、このような糖化低比重リポ蛋白を分解することにより高脂血症の治療薬となり得る可能性も示唆されている

[文献; Michael Brownlee, Helen Vlassara, and Anthony Cerami, Diabetes, 34, 938 (1985)]。

本発明者らは、斯かる新しい糖尿病合併症の治療薬及び高脂血症の治療薬を開発すべく種々の研究を重ねるうち、上記一般式(I)で表わされるヒドラジン誘導体又はその塩が優れた糖化蛋白分解作用を有し、糖尿病合併症及び高脂血症の治療薬として有効に使用され得ることを見出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

上記一般式(I)において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

フェニル環上に置換基としてカルボキシ基又は

ことのあるフタラジル基を挙げることができる。

本発明の糖化蛋白分解剤は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロー

ス、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを

広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコー

ル、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

本発明の糖化蛋白分解剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

本発明の糖化蛋白分解剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他

の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の糖化蛋白分解剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、一日当たり体重1kg当り、約0.6～50mg程度とするのが良い。また投与単位形態の製剤中には、有効成分化合物が約10～1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

実 施 例

以下に製剤例及び薬理試験結果を掲げて、本発明の糖化蛋白分解剤をより一層明らかにする。

製剤例 1

1-ヒドラジノフタラジン	150 g
アビセル〔商標名、旭化成製〕	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
メタノール	40 g

1-ヒドラジノフタラジン、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

製剤例 2

1, 4-ジヒドラジノフタラジン	150 g
------------------	-------

ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
ブルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

1, 4-ジヒドラジノフタラジン、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、

製剤例 3

(4-ピリジル) カルボニルヒドラジン	5 g
ポリエチレングリコール (分子量4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタン	0.4 g
モノオレエート	
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチルパラベン	0.18 g
プロピルパラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、(4-ピリジル) カルボニルヒドラジン、次にポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペー

パーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

薬理試験1

血漿蛋白のアマドリ化合物の分解

ウシ血清アルブミン(BSA)にグルコース-6-フォスフェート及びエチレンジアミン四酢酸(EDTA)を加え、リン酸緩衝液中pH7.4にて37℃、4週間保温後、同液をメンブランフィルター(アミコン、分子量10000にて分子篩い)を通し、その内液を凍結乾燥し、ウシ血清アルブミンの糖化された糖化蛋白を得た【文献: M. Brown Lee, H. Vlassara, A. Kooney, P. Ulrich, A. Cerami, Science, 232, 1629(1986)】。

この糖化蛋白は、その特性として蛍光を有するため(360nmにて励起、440nmにて検出)、この糖化蛋白20mgをpH7.4リン酸緩衝液1mlに溶解させ、各供試化合物をそれぞれの濃度で加え、37℃、4時間保温後、島津RF-540

蛍光光度計を用いて蛍光分析することにより、アマドリ化合物の分解量を測定した。結果を下記第1表に示す。

薬理試験2

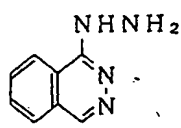
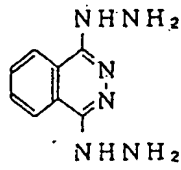

ヒトヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})の分解

ヒト全血(EDTA処理)に各供試化合物を500μg/mlの濃度で加え、HPLC法【東ソー製、全自動グリコヘモグロビン分析計(型式HLC-723GHb)を用い、HPLCにより全自動測定(カラムTSK gel Glyco 4φ×150mm)】にて、ヘモグロビンA_{1c}の分解量を測定し、コントロールに対する分解率(%)を求めた。分解率は下記の式により求めた。

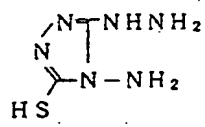
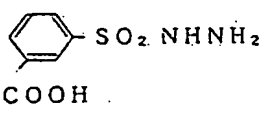
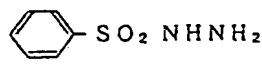
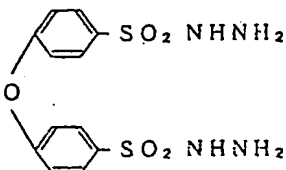
$$\text{分解率} = \frac{\text{反応前のHbA}_{1c}\text{含量} - \text{反応後のHbA}_{1c}\text{含量}}{\text{反応前のHbA}_{1c}\text{含量}} \times 100$$

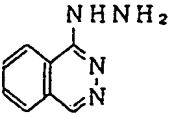
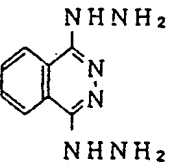
結果を下記第2表に示す。

第 1 表

供 試 化 合 物	分解最小濃度 (M)
	1.5×10^{-6}
	7.0×10^{-7}
$\text{H}_2\text{NNH}-\text{C}(\text{NH})=\text{NHNH}_2$	2.4×10^{-5}
	3.6×10^{-5}

第 2 表

供 試 化 合 物	分解率 (%)
	13
	17
	19
$\text{NH}=\text{C}(\text{SCH}_3)-\text{NHNH}_2$	21
	23

供 試 化 合 物	分解率 (%)
	33
	39

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

